



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 31/40, 31/445, C07D 207/12, 211/46, 403/12, 401/12, 409/12 // (C07D 403/12, 207:00, 209:00) (C07D 401/12, 209:00, 211:00) (C07D 409/12, 207:00, 333:00)	A1	(11) 国際公開番号 WO00/13707 (43) 国際公開日 2000年3月16日(16.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04783 (22) 国際出願日 1999年9月3日(03.09.99) (30) 優先権データ 特願平10/249492 1998年9月3日(03.09.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 原 剛(HARA, Tsuyoshi)[JP/JP] 藤原加津子(FUJIWARA, Kazuko)[JP/JP] 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, ID, IL, KR, MX, NO, RU, SG, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: PREVENTIVES/REMEDIES FOR MULTIPLE ORGAN FAILURE (54) 発明の名称 多臓器障害の予防・治療薬 (57) Abstract Preventives/remedies for syndrome caused by the worsening of sepsis, hyperchemokinaemia and hepatic diseases which contain as the active ingredient an antithrombin agent and/or a thrombin synthesis inhibitor. Because of being usable in preventing or treating diseases including sepsis, severe sepsis, septic shock and multiorgan failure, these drugs are useful in the treatment of trauma, burn, heat attack, severe infection, etc. caused by, in particular, traffic accidents in the field of emergency care. These drugs are also useful in preventing and treating hyperchemokinaemia and hepatic diseases.		

(57)要約

本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を有効成分とする敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群、高ケモカイン血症および肝疾患の予防・治療薬に関する。本発明によれば敗血症から重症敗血症、敗血症性ショックおよび多臓器障害に至る疾患を予防または治療することができ、特に交通事故等が原因となる外傷、熱傷、熱中症および重症感染症等の対応として救急医療部門等では有用である。また、高ケモカイン血症および肝疾患の予防および治療に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BF	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BJ	ベナン	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CA	カナダ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ	HU	ハンガリー		共和国	TR	トルコ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IE	アイルランド	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CJ	コートジボアール	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	IN	インド	MW	マラウイ	US	米国
CN	中国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CY	キプロス	JP	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CZ	チェコ	KE	ケニア	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
		KR	韓国	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明 細 書

多臓器障害の予防・治療薬

技術分野

本発明は医薬に関し、さらに詳細には敗血症から増悪な状態に移行した結果生じる症候群、高ケモカイン血症、肝疾患等の予防および／または治療薬に関する。

背景技術

敗血症は、従来、血中へ細菌が侵入し（菌血症）、それが原因で臓器不全などを併発し、全身状態が悪化している状態を言う、とされていた。以前は積極的な治療手段がないような感さえあった敗血症に対しても1980年代から積極的に治療が行なわれるようになってきた。そして、近年、感染症により全身性炎症反応症候群（Systemic Inflammatory Response Syndrome：SIRS）が発症した場合を敗血症と定義し、治療が行なわれるようになってきた（医学のあゆみ、Vol. 181, No. 1, p3～7(1997. 4. 5)）。

一方、敗血症になると、血中の種々のサイトカイン濃度が上昇し、高サイトカイン血症となることも知られている。

また、敗血症が進行すると、重症敗血症、敗血症性ショック等とともに多臓器障害（Multiple Organ Dysfunction Syndrome：MODS）に至ると言われている。

このような敗血症から多臓器障害等の増悪な状態に至る疾患の予防または治療は、交通事故等が原因となる、外傷、熱傷、熱中症および重症感染症等の対応として救急医療現場では特に重要であり、有効な薬剤の開発が望まれている。

従って、本発明の目的は、敗血症から増悪な状態に至る疾患の予防または治療薬を提供することにある。

発明の開示

そこで本発明者らは、敗血症および敗血症性ショックの動物実験モデルとして知られているリポポリサッカライド静注モデル（日救急医学会誌、1994：5：p1～14）を用いて検討した結果、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤、特に血液凝固第Xa因子阻害剤が敗血症および敗血症性ショックに対して優れた防御効果を有すると、さらには高ケモカイン血症および肝疾患の予防および治療効果も有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を有効成分とする、敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群の予防および／または治療薬を提供するものである。

また、本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を有効成分とする高ケモカイン血症の予防および／または治療薬を提供するものである。

さらに本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を有効成分とする肝疾患の予防および／または治療薬を提供するものである。

また、本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤の、敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群の予防および／または治療薬製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤の、高ケモカイン血症の予防および／または治療薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤の、肝疾患の予防および／または治療薬製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を投与することを特徴とする、敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群の処置方法を提供するものである。

また、本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を投与

することを特徴とする高ケモカイン血症の処置方法を提供するものである。

さらに本発明は、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を投与することを特徴とする肝疾患の処置方法を提供するものである。

図面の簡単な説明

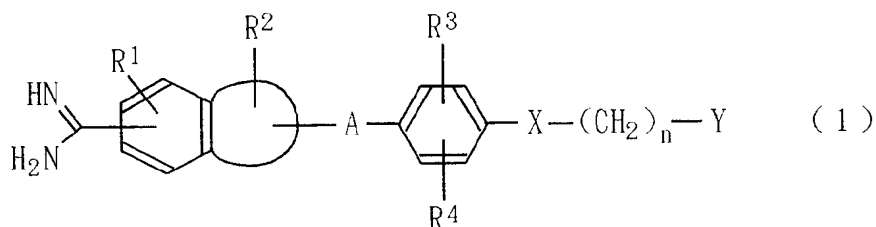
図 1 は、化合物 A の高ケモカイン血症に対する効果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の医薬の有効成分である抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤としては、トロンビン活性を阻害するものであれば特に限定されないが、例えば、トロンビン阻害剤、血液凝固因子第 X a 因子阻害剤および血液凝固因子第 VIIa 因子阻害剤等が挙げられる。

トロンビン阻害剤としては合成抗トロンビン剤が挙げられ、具体的にはアルガトロバン (Argatroban) が挙げられる。血液凝固因子第 X a 因子阻害剤としては、以下に述べる式で表わされる化合物の他に、D Z - 4 9 2 7 (ゼネカ社 ; Zeneca) およびドイツ国特許出願公報第 1 9 5 3 0 9 9 6 号 (DE 19530996) やヨーロッパ特許出願公報第 0 8 4 2 9 4 1 号 (EP 0842941 A1) に記載の化合物が挙げられる。血液凝固因子第 VIIa 因子阻害剤としては、C o r s e v i n (コルバス社 ; Corvas) が挙げられる。

これらのうちトロンビン生成阻害剤が好ましく、さらに血液凝固因子第 X a 因子阻害剤が好ましい。血液凝固因子第 X a 因子阻害剤の中でも、特に一般式 (1)



〔式中、 R^1 は水素原子または低級アルコキシル基を示し、

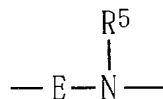
R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

R^3 は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基またはアルコキシカルボニルアルコキシル基を示し、

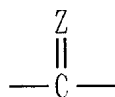
R^4 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、

n は 0 ～ 4 の数を示し、

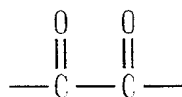
A は 1 ～ 2 個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキレン基または式



で表わされる基（式中、 E は低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、 R^5 は水素原子または式 $-D-W-R^6$ で表わされる基（式中、 D は式



で表わされる基（式中、 Z は酸素原子または硫黄原子を示す。）、
式



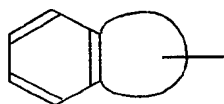
で表わされる基またはスルホニル基を示し、

Wは単結合または $-NR^7-$ で表わされる基（式中、 R^7 は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。）を示し、

R^6 は水酸基、低級アルコキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）}を示し、

Xは単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、

Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す]

で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物が好ましい。

上記芳香族アミジン誘導体（1）、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物は、血液凝固第Xa因子を阻害し、血液凝固抑制剤および血栓の予防治療剤として有用であることが知られている（特開平5-208946号およびWO96/16940号公報）。

上記一般式(1)において、低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基のいずれをも挙げることができ、具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

低級アルキル基は置換基を有していてもよく、低級アルキル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

低級アルコキシル基としては、炭素数1～6のものを挙げることができ、具体例としてはメトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、イソプロポキシル基、ブトキシル基、第二級ブトキシル基および第三級ブトキシル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシアルキル基としては、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基等が挙げられる。

アルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

カルボキシアルコキシル基としては、カルボキシメトキシル基、カルボキシエトキシル基、カルボキシプロポキシル基等が挙げられ、アルコキシカルボニルアルコキシル基としては、メトキシカルボニルメトキシル基、エトキシカルボニル

メトキシ基、プロポキシカルボニルメトキシ基、メトキシカルボニルエトキシ基、エトキシカルボニルエトキシ基等が挙げられる。

ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。炭素数1～4のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。

モノーもしくはジ低級アルキルアミノカルボニル基としては、モノー低級アルキルアミノカルボニル基として、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノカルボニル基として、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基等の低級アルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノカルボニル基、ならびに、エチルメチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ブチルメチルアミノカルボニル基、ブチルエチルアミノカルボニル基、ブチルプロピルアミノカルボニル基等の相異なる低級アルキル基でジ置換された非対称型のジアルキルアミノカルボニル基が挙げられる。

低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルプロピル基、イソヘキシルプロピル基等が挙げられる。

モノーもしくはジ低級アルキルアミノチオカルボニル基としては、モノー低級アルキルアミノチオカルボニル基として、メチルアミノチオカルボニル基、エ

チルアミノチオカルボニル基、プロピルアミノチオカルボニル基、イソプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルアミノチオカルボニル基、イソブチルアミノチオカルボニル基、ペンチルアミノチオカルボニル基、イソペンチルアミノチオカルボニル基、ヘキシルアミノチオカルボニル基、イソヘキシルアミノチオカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノチオカルボニル基として、ジメチルアミノチオカルボニル基、ジエチルアミノチオカルボニル基、ジプロピルアミノチオカルボニル基、ジイソプロピルアミノチオカルボニル基、ジブチルアミノチオカルボニル基、ジペンチルアミノチオカルボニル基等の低級アルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基、ならびに、エチルメチルアミノチオカルボニル基、メチルプロピルアミノチオカルボニル基、エチルプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルメチルアミノチオカルボニル基、ブチルエチルアミノチオカルボニル基、ブチルプロピルアミノチオカルボニル基等の相異なる低級アルキル基でジ置換された非対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基が挙げられる。

低級アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。低級アルカノイル基は置換基を有していてもよい。

なお、低級アルカノイル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基

等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。

ヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられ、好ましくは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。

なお、これらのアリール基またはヘテロアリール基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基が挙げられる。

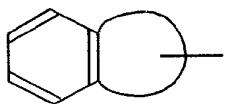
また、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子または酸素原子を含む複素環式基が好ましい。このような複素環の具体例としてはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等が挙げられ、このうちピロリジンおよびピペリジンが特に好ましい。また、飽和もしくは不飽和の環状炭化水素基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。また、アミノアルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

複素環式基または環状炭化水素基は置換基を有していてもよく、これらの複素環式基または環状炭化水素基に置換し得る基としては低級アルキル基、低級アル

カノイル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、アミノアルキル基、アルカノイルアミノ基、アルカノイルアミノアルキル基、イミノ基、アルコキシカルボニルイミノ基等が挙げられる。

また、アミノ基またはアミノアルキル基のアミノ部分に置換し得る基としては、低級アルキル基、ピロリジニル基、ピラジル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、低級アルカノイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

なお、ここで示したアルキル基、アルコキシル基、アルカノイル基等の基、および各置換基中のアルキル部分、アルコキシル部分、アルカノイル部分等の炭素数は1～6が好ましい。



で示される基としては、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチルおよびテトラヒドロナフチルより選ばれる基が特に好ましい。

本発明にかかる一般式(1)で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物には、不斉炭素原子が存在することがあり、その場合、不斉炭素原子に基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するが、これらの光学異性体、立体異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明においては、上述した芳香族アミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物または該誘導体の塩の溶媒和物の中でも、以下の化合物、その

塩またはそれらの溶媒和物が好ましい。

2 - [4 - [((3 S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、

(+) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、

(2 S) - 2 - [4 - [((3 S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、

(2 R) - 2 - [4 - [((3 R) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、

2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、

(+) - 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸、

2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオン酸、

2 - [4 - [((2 S) - 1 - アセトイミドイル - 2 - ピロリジニル) メロキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオン酸、

(+) - 2 - [4 - [((2 S) - 1 - アセトイミドイル - 2 - ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) プロピオン酸、

3 - [4 - [((3 S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 4 - (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) 酪酸、

2 - [4 - [((3 S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、

2 - [4 - [((3 R) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、

2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル]
 - 3 - (6 - アミジノ - 1 - エチル - 2 - インドリル) プロピオン酸、
 N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] -
 N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] - N' - メチルスルファミド、
 エチル N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ]
 フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル]
 カルバメート、
 4 - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル]
 - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル] ベンゾイッ
 クアシッド、
 N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル] -
 N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックア
 シッド、
 エチル N - [N - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ]
 フェニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル]
 グリシネート、
 N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェニル]
 - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル] - N - エト
 キシカルボニルグリシン、
 および N - [N - 4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェ
 ニル] - N - [(7 - アミジノ - 2 - ナフチル) メチル] スルファモイル] グ
 リシン。

特に好ましいものは、(2S) - 2 - [4 - [(3S) - 1 - アセトイミド
 イル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフ
 チル) プロピオン酸、

(+) - 2 - [4 - [(1 - アセトイミドイル - 4 - ピペリジニル) オキシ] フェ

ニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸、

(+) - 2 - [4 - [(2S) - 1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸、

エチル N- [N- [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート、

N- [N- 4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン、
および N- [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックアシッド、これらの塩またはこれらの溶媒和物である。

さらには、(2S) - 2 - [4 - [(3S) - 1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] - 3 - (7-アミジノ-2-ナフチル) プロピオン酸 2塩酸塩、

(+) - 2 - [4 - [(2S) - 1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル) メトキシ] フェニル] - 3 - (5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) プロピオン酸 2塩酸塩、

エチル N- [N- [4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシネート 2塩酸塩、

N- [N- 4 - [(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン 2塩酸塩、

およびN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアディックアシッド 2塩酸塩が好ましい。

後記の如く、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤の1種であって血液凝固第Xa因子阻害剤である上記一般式(1)の化合物は、敗血症から多臓器障害を生起して死に至る、リポポリサッカライド静注敗血症モデルに対して優れた治療効果を有する。従って、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤は、敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群の予防・治療薬として有用である。

本発明医薬の予防または治療の対象である、敗血症、すなわち感染症を伴うSIRSから増悪な状態へ移行した結果生じる症候群としては、重症敗血症、敗血症性ショック、多臓器障害等が挙げられる。

また、上記のリポポリサッカライド静注の動物モデルは、高ケモカイン血症モデルとしても知られており(日救急医学会誌、1994: 5: p1~14)、抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤はこのモデルにおける高ケモカイン血症治療効果、特にIL-6低下作用、TNF- α 低下作用を有する。抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤が高ケモカイン血症治療作用を有することは、抗トロンビン作用および／またはトロンビン生成阻害作用が敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群に対する効果の作用機序の一つとも考えられる。

また、本発明者らは上記リポポリサッカライド静注の動物モデルにおける肝機能パラメータの変化を検討したところ、このモデルにおいてGOT、GPT、LDH(乳酸デヒドロゲナーゼ)およびT-BIL(総ビリルビン量)がコントロールに比べて有意に増加しており、肝疾患モデルとしても使用できることが判明した。そして、このモデルを用いて抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤の作用を検討したところ、抗トロンビン剤および／またはトロンビン

生成阻害剤はこれらの肝機能パラメータを有意に改善し、肝炎、肝癌、肝腫瘍、肝硬変、肝線維症等の肝疾患予防治療薬として有用であることが判明した。

本発明の医薬は経口、非経口のいずれでも投与することができる。本発明の医薬の投与量は患者の症状、年齢、体重等により適宜増減してもよい。例えば一般式(1)の化合物の場合、一般的には経口投与のとき、成人1人当たり5～1000mg/日、好ましくは10～500mg/日が適当である。投与剤型としては錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。これらは通常賦形剤、滑沢剤、結合剤等の添加物とともに、公知の製剤技術により製造できる。また、一般式(1)の化合物を注射により非経口投与する場合成人1人当たり0.1～100mg/日、好ましくは0.5～30mg/日を皮下、静脈内注入、点滴静脈内注入するのが適当である。また、一般式(1)の化合物の場合、経皮的に投与することもできる。経皮投与剤とする場合には、経皮吸収促進剤として、高級アルコール、高級アルカン、高級脂肪酸、多価アルコール脂肪酸エステル類、テルペン類、アルキル硫酸エステル類、アルキルアミノキシド類、カルボキシベタイン類、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル類、スルホキシド類およびアミド類から選ばれる1種または2種以上を配合するのが好ましい。

実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は何らこれに制限されるものではない。

実施例1 (敗血症、敗血症ショックおよび多臓器障害)

(1) 方法

ハロセン麻酔下、ラット(Slc:Wsitar、雄、10週令、n=15)に、リポポリサッカライド(LPS)(E. coli、055:B5)を20mg/2ml/kgの用量で大腿静脈から投与し、直ちに(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチ

ル) プロピオン酸 塩酸塩 5水和物 (以下化合物Aという) を0.3、1、3 mg/kgの用量で皮下投与した。LPS投与から24時間後の死亡率を観察した。

(2) 結果

表1に示すように、コントロール群の100%の死亡率に対し、化合物A 0.3、1、3 mg/kg投与群の死亡率はそれぞれ80%、40%、7%で、化合物Aは本モデルの死亡率を用量依存的に低下された (χ^2 検定: $p < 0.001$)。

表1

LPS静注ショックモデルにおける死亡率低下作用

投与量		死亡率	
コントロール		15/15	100%
化合物A	0.3mg/kg	12/15	80%
	1mg/kg	6/15	40%
	3mg/kg	1/15	7%

実施例2 (高ケモカイン血症)

(1) 方法

ハロセン麻酔下、ラット (Slc: Wistar、雄、10週令、 $n = 7$) に、LPS (E. coli、055: B5) を20 mg/2 ml/kgの用量で大腿静脈から投与し、直ちに化合物Aを1、3 mg/kgの用量で皮下投与した。LPS投与6時間後に腹大動脈からクエン酸採血し、ELISA法で血漿中IL-6を測定した。

(2) 結果

LPS投与6時間後における血漿中IL-6濃度を図1に示した。化合物AはLPS投与によるIL-6濃度の上昇を用量依存的に抑制した ($\# p < 0.1$)。

実施例3 (肝疾患)

(1) 方法

ハロセン麻酔下、ラット (Slc: Wistar、雄、10週令、 $n = 7$) に、LPS

(E. coli、055 : B5) を $20 \text{ mg} / 2 \text{ ml} / \text{kg}$ の用量で大腿静脈から投与し、直ちに化合物Aを 0.3 、 1 、 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で皮下投与した。LPS投与6時間後に腹大動脈からクエン酸採血し、肝機能 (GOT、GPT、LDH、T-BIL) パラメーターを測定した。

(2) 結果

LPS投与6時間後におけるGOT、GPT、LDH、T-BIL濃度を表2に示した。化合物AはLPS投与による肝機能障害パラメーターの上昇を用量依存的に抑制した。

表 2

	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	LDH (IU/L)	T-BIL (mg/dl)
無処置群	73±3	55±3	67±13	0.05±0.002
コントロール	3404±406	3716±496	23847±3225	0.46±0.15
化合物A	1939±442	1986±467*	11560±2983	0.48±0.22
0.3mg/kg	1183±281***	1216±352***	6297±2291***	0.20±0.10**
1mg/kg	364±42***	189±22***	972±186***	0.10±0.01***
3mg/kg				

平均±S. E. (n = 7) * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 対コントロール (Tukey 多重比較)

実施例 4（高ケモカイン血症）

（1）方法

ハロセン麻酔下、雄性Wistarラット（日本エスエルシー株式会社、10週齢）にLPS（E. coli、055:B5）を5 mg/kgの用量で尾静脈から投与し、直ちに化合物Aを0.3、1および3 mg/kgの用量で皮下投与した。LPS投与2時間後に採血し、その血清中のTNF- α をELISA法で測定した。

（2）結果

表3に示すように、化合物AはLPS投与によるTNF- α 濃度の上昇を用量依存的に抑制し、化合物A 3 mg/kg投与群のTNF- α の上昇は対照群に比べ有意に抑制された。

表 3

	投与量 (mg/kg)	TNF- α (ng/ml)
コントロール	—	92.1 \pm 9.9
化合物A	0.3	96.3 \pm 13.9
	1	70.3 \pm 7.1
	3	54.7 \pm 8.2*

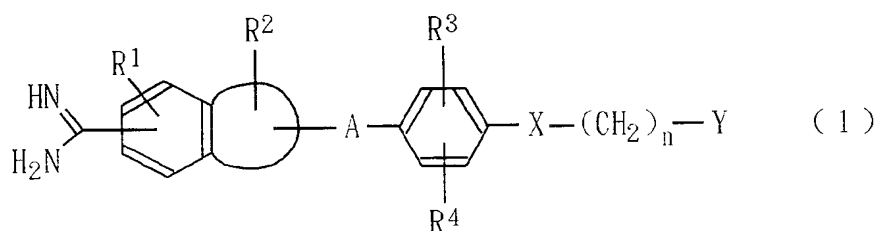
Mean \pm S.E. (n=8)、* p<0.05 vsコントロール

産業上の利用可能性

本発明によれば敗血症から重症敗血症、敗血症性ショックおよび多臓器障害に至る疾患を予防または治療することができ、特に交通事故等が原因となる外傷、熱傷、熱中症および重症感染症等の対応として救急医療部門等では有用である。また、高ケモカイン血症および肝疾患の予防および治療に有用である。

請求の範囲

1. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を有効成分とする、敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群の予防および／または治療薬。
2. 敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群が、多臓器障害である請求項1記載の予防および／または治療薬。
3. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を有効成分とする高ケモカイン血症の予防および／または治療薬。
4. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を有効成分とする肝疾患の予防および／または治療薬。
5. トロンビン生成阻害剤が、血液凝固第X a 因子阻害剤である請求項1～4のいずれか1項記載の予防および／または治療薬。
6. 血液凝固第X a 因子阻害剤が、次の一般式(1)

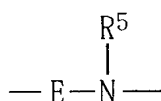


〔式中、 R^1 は水素原子または低級アルコキシル基を示し、
 R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、
 R^3 は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基またはアルコキシカルボニルアルコキシル基を示し、

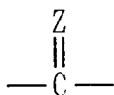
R^4 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、

n は 0 ～ 4 の数を示し、

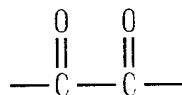
A は 1 ～ 2 個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキレン基または式



で表わされる基（式中、 E は低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、 R^5 は水素原子または式 $-D-W-R^6$ で表わされる基（式中、 D は式



で表わされる基（式中、 Z は酸素原子または硫黄原子を示す。）、
式



で表わされる基またはスルホニル基を示し、

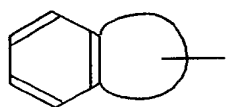
W は単結合または $-NR^7-$ で表わされる基（式中、 R^7 は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジー低級アルキルア

ミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。)を示し、

R⁶ は水酸基、低級アルコキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。) } を示し、

Xは単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、

Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す]

で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、誘導体の溶媒和物または誘導体の塩の溶媒和物である請求項5記載の予防および／または治療薬。

7. 血液凝固第Xa因子阻害剤が、(2S)-2-[4-([(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物である請求項5記載の予防および／または治療薬。

8. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤の、敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群の予防および／または治療薬製造のための使用。

9. 敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群が、多臓器障害である

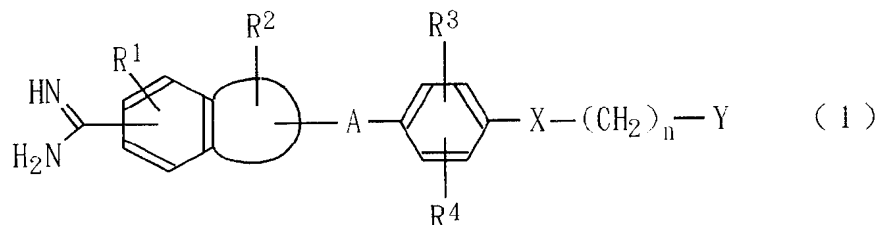
請求項 8 記載の使用。

10. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤の、高ケモカイン血症の予防および／または治療薬製造のための使用。

11. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤の、肝疾患の予防および／または治療薬製造のための使用。

12. トロンビン生成阻害剤が、血液凝固第 X a 因子阻害剤である請求項 8 ～ 11 のいずれか 1 項記載の使用。

13. 血液凝固第 X a 因子阻害剤が、次の一般式 (1)



〔式中、 R^1 は水素原子または低級アルコキシル基を示し、

R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

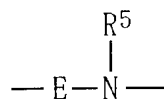
R^3 は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基またはアルコキシカルボニルアルコキシル基を示し、

R^4 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、

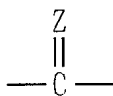
n は 0 ～ 4 の数を示し、

A は 1 ～ 2 個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換して

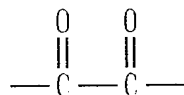
いてもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキレン基または式



で表わされる基 {式中、Eは低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、R⁵は水素原子または式-D-W-R⁶で表わされる基(式中、Dは式



で表わされる基(式中、Zは酸素原子または硫黄原子を示す。)、
式

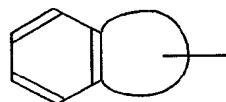


で表わされる基またはスルホニル基を示し、

Wは単結合または-NR⁷-で表わされる基(式中、R⁷は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジ-低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。)を示し、

R⁶は水酸基、低級アルコキシル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。) }を示し、

Xは単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、
Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す]

で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、誘導体の溶媒和物または誘導体の塩の溶媒和物である請求項12記載の使用。

14. 血液凝固第Xa因子阻害剤が、(2S)-2-[4-([[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物である請求項12記載の使用。

15. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を投与することを特徴とする、敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群の処置方法。

16. 敗血症から増悪な状態へ移行した結果生じる症候群が、多臓器障害である請求項15記載の処置方法。

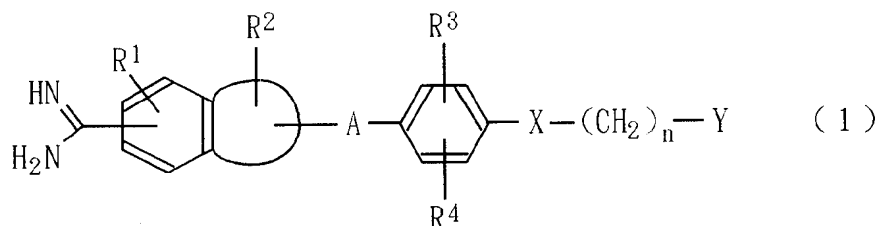
17. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を投与することを特徴とする高ケモカイン血症の処置方法。

18. 抗トロンビン剤および／またはトロンビン生成阻害剤を投与することを特徴とする肝疾患の処置方法。

19. トロンビン生成阻害剤が、血液凝固第Xa因子阻害剤である請求項15

～ 18 のいずれか 1 項記載の処置方法。

20. 血液凝固第 X a 因子阻害剤が、次の一般式 (1)



〔式中、 R^1 は水素原子または低級アルコキシル基を示し、

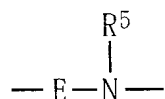
R^2 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、

R^3 は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基またはアルコキシカルボニルアルコキシル基を示し、

R^4 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシル基を示し、

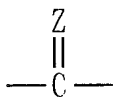
n は 0 ～ 4 の数を示し、

A は 1 ～ 2 個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基もしくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキレン基または式

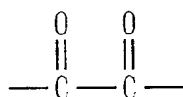


で表わされる基 {式中、E は低級アルキレン基またはカルボニル基を示し、 R^5

は水素原子または式 $-D-W-R^6$ で表わされる基（式中、Dは式



で表わされる基（式中、Zは酸素原子または硫黄原子を示す。）、
式



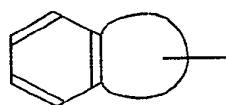
で表わされる基またはスルホニル基を示し、

Wは単結合または $-NR^7-$ で表わされる基（式中、 R^7 は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノーもしくはジー低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。）を示し、

R^6 は水酸基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）} を示し、

Xは単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を示し、

Yは置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基もしくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、

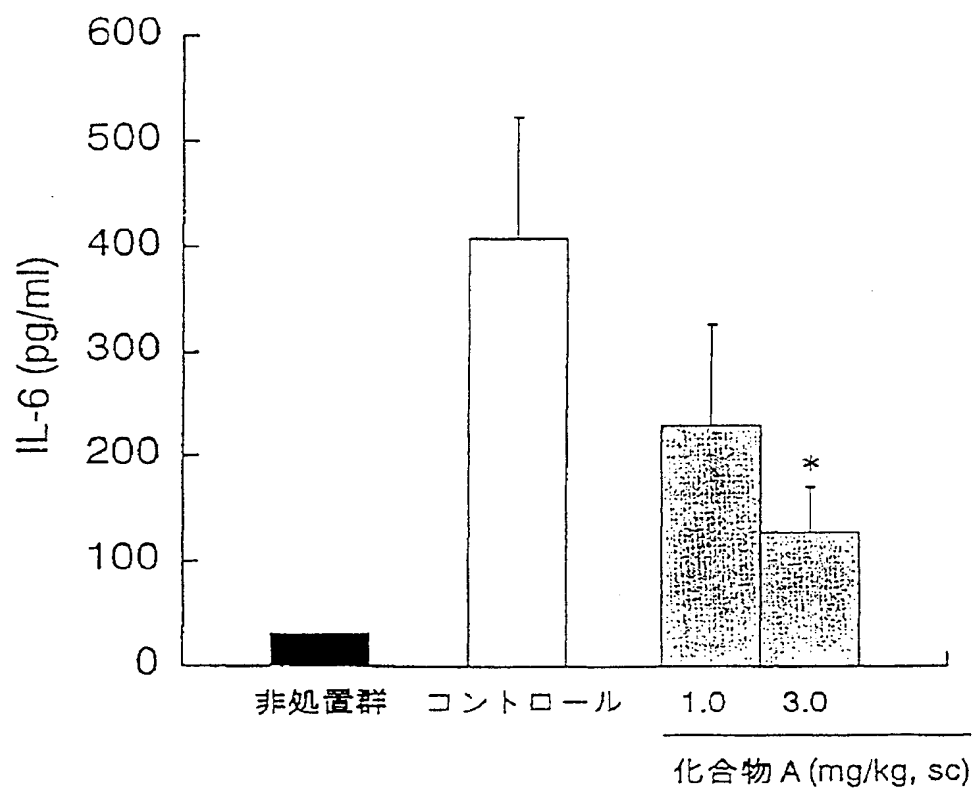


で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルより選ばれる基を示す]

で表わされる芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、誘導体の溶媒和物または誘導体の塩の溶媒和物である請求項 19 記載の処置方法。

21. 血液凝固第 X a 因子阻害剤が、(2S) - 2 - [4 - ([((3S) - 1 - アセトイミドイル - 3 - ピロリジニル) オキシ] フェニル] - 3 - (7 - アミジノ - 2 - ナフチル) プロピオン酸 塩酸塩 5 水和物である請求項 19 記載の処置方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ A61K45/00, 31/40, 31/445, C07D207/12, 211/46,
403/12, 401/12, 409/12// (C07D403/12, 207:00, 209:00)
(C07D401/12, 209:00, 211:00) (C07D409/12, 207:00, 333:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K45/00, 31/40, 31/445, C07D207/12, 211/46,
403/12, 401/12, 409/12// (C07D403/12, 207:00, 209:00)
(C07D401/12, 209:00, 211:00) (C07D409/12, 207:00, 333:00)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	MAMMENN Eberhard F. et al, "The haematological Manifestation of sepsis", Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Jan. 1998, Vol. 41, Suppl. A, pp. 17-24, Summary, page 20, right column, line 9 to page 21, left column, line 30	1,2,5,8,9,12 3,4,6,7,10, 11,13,14
X Y	EISELE, Bernd et al. "Clinical Experience with Antithrombin III Concentrates in Critically Ill Patients with Sepsis and Multiple Organ Failure", SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, 1998, VOL. 24, NO. 1, pp. 71-80, Abstract, page 79, left column, lines 18-24	1,2,5,8,9,12 3,4,6,7,10, 11,13,14
X Y	DICKNEITE, Gerhard, "Antithrombin III on Animal Models of Sepsis and Organ Failure", SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, 1998, VOL. 24, NO. 1, pp. 61-69, Abstract	1,2,5,8,9,12 3,4,6,7,10, 11,13,14
X Y	Chem. abstr., Vol. 127, 1997 (Columbus, OH, USA), abstract No. 103799, SIEBECK, M., "Thrombin inhibition, Immune Consequences Trauma, Shock Sepsis: Mech. Ther. Approaches, [Int. Congr.], 3 rd (1996), Meeting Date 1994, Vol. 2, Issue Pt. 2, 1210-1217. Editor(S): Faist, Eugen; Baue, Arthur E.; Schildberg, F. W. Publisher: Pabst Science	1,2,5,8,9,12 3,4,6,7,10, 11,13,14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 09 December, 1999 (09.12.99)	Date of mailing of the international search report 14 December, 1999 (14.12.99)
---	--

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04783

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Publishers, Lengerich, Germany.	
Y	HOWARD, Maureen et al, "Interleukin 10 Protects Mice from Lethal Endotoxemia, J. Exp. Med., 1993, Vol.177, No. 4, pp. 1205-1208, Summary	3,6,7,10,13,14
Y	IRITA, Kazuo et al, "The Limiting Effect of Dichloroacetate On Endotoxin-Induced Liver Damage in Starved Rats", JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, 1994, Vol. 56, pp. 216-220, Summary	4,6,7,11,13,14
Y	EP, 540051, A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 05 May, 1993 (05.05.93), Abstract; Claims & JP, 5-208946, A & DE, 4236574, A1 & US, 5300851, A & US, 5576343, A & US, 5620991, A & US, 5866577, A & US, 5962695, A	6,7,13,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04783

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 15 to 21 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:


1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. CL⁶ A61K45/00, 31/40, 31/445, C07D207/12, 211/46, 403/12, 401/12, 409/12// (C07D403/12, 207:00, 209:00) (C07D401/12, 209:00, 211:00) (C07D409/12, 207:00, 333:00)</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. CL⁶ A61K45/00, 31/40, 31/445, C07D207/12, 211/46, 403/12, 401/12, 409/12// (C07D403/12, 207:00, 209:00) (C07D401/12, 209:00, 211:00) (C07D409/12, 207:00, 333:00)</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y</td> <td>MAMMEN, Eberhard F., The haematological manifestation of sepsis, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Jan. 1998, Vol. 41, Suppl. A, pp. 17-24, Summary, 第20ページ 右欄第9行—第21ページ 左欄第30行</td> <td>1, 2, 5, 8, 9, 12 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 14</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>EISELE, Bernd et al, Clinical Experience with Antithrombin III Concentrates in Critically Ill Patients with Sepsis and Multiple Organ Failure, SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, 1998, VOL. 24, NO. 1, pp. 71-80, ABSTRACT, 第79ページ 左欄第18-24行</td> <td>1, 2, 5, 8, 9, 12 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 14</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X Y	MAMMEN, Eberhard F., The haematological manifestation of sepsis, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Jan. 1998, Vol. 41, Suppl. A, pp. 17-24, Summary, 第20ページ 右欄第9行—第21ページ 左欄第30行	1, 2, 5, 8, 9, 12 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 14	X Y	EISELE, Bernd et al, Clinical Experience with Antithrombin III Concentrates in Critically Ill Patients with Sepsis and Multiple Organ Failure, SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, 1998, VOL. 24, NO. 1, pp. 71-80, ABSTRACT, 第79ページ 左欄第18-24行	1, 2, 5, 8, 9, 12 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 14
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X Y	MAMMEN, Eberhard F., The haematological manifestation of sepsis, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Jan. 1998, Vol. 41, Suppl. A, pp. 17-24, Summary, 第20ページ 右欄第9行—第21ページ 左欄第30行	1, 2, 5, 8, 9, 12 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 14									
X Y	EISELE, Bernd et al, Clinical Experience with Antithrombin III Concentrates in Critically Ill Patients with Sepsis and Multiple Organ Failure, SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, 1998, VOL. 24, NO. 1, pp. 71-80, ABSTRACT, 第79ページ 左欄第18-24行	1, 2, 5, 8, 9, 12 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 14									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日 09.12.99</p>		<p>国際調査報告の発送日 14.12.99</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 浅下 浩一 </p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>									

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	DICKNEITE, Gerhard, Antithrombin III on Animal Models of Sepsis and Organ Failure, SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS, 1998, VOL. 24, NO. 1, pp. 61-69, ABSTRACT	1, 2, 5, 8, 9, 12 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 14
X Y	Chem. abstr., Vol. 127, 1997 (Columbus, OH, USA), abstract no. 103799, SIEBECK, M., Thrombin inhibition, Immune Consequences Trauma, Shock Sepsis: Mech. Ther. Approaches, [Int. Congr.], 3rd (1996), Meeting Date 1994, Volume 2, Issue Pt. 2, 1210-1217. Editor(s): Faist, Eugen; Baue, Arthur E.; Schildberg, F. W. Publisher: Pabst Science Publishers, Lengerich, Germany.	1, 2, 5, 8, 9, 12 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 14
Y	HOWARD, Maureen et al, Interleukin 10 Protects Mice from Lethal Endotoxemia, J. Exp. Med., 1993, Vol. 177, No. 4, pp. 1205-1208, Summary	3, 6, 7, 10, 13, 14
Y	IRITA, Kazuo et al, The Limiting Effect of Dichloroacetate on Endotoxin-Induced Liver Damage in Starved Rats, JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, 1994, Vol. 56, pp. 216-220, Summary	4, 6, 7, 11, 13, 14
Y	EP, 540051, A1 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 05.05.93 ABSTRACT, CLAIMS & JP, 5-208946, A, 要約、特許請求の範囲 & DE, 4236574, A1 & US, 5300851, A & US, 5576343, A & US, 5620991, A & US, 5866577, A & US, 5962695, A	6, 7, 13, 14

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15-21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 15-21 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。